

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

TRANSLATION FROM JAPANESE

(12) International Application Published in Accordance with Patent Cooperation Treaty

(19) World Intellectual Property Organization

World Patent Office

(43) Disclosure Date:	(10) Published Internat'l Appl. No.
July 7, 2002	PCT WO 02/09754 A1

(51) Int. Cl⁷: A 61 K 39/395, A 61 P 35/00// (A 61 K 39/395, 31/704

(21) International Application No. PCT/JP01/06467

(22) International Application Date: July 26, 2001

(25) Language of International Application: Japanese

(26) Language of International Publication: Japanese

(30) Priority Right Data: Application No. 2000-228239, July 28, 2000 JP

(71) Applicant (for all designated countries except U.S.A.):

Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd.

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for U.S.A. only)

Toshihiro Noguchi (JP/JP)

Mitsuharu Hanada (JP/JP)

(74) Agent: Toshio Nakamura, Patent Attorney

(81) Designated Countries (National): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI,

GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,

LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

- (84) Designated Countries (Area): ARIPO Patents (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian Patents (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patents (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Appended Documents: International Search Report

For two-letter codes and other abbreviations, see the "Code and Abbreviation Guidenotes" in the heading of the periodically published PCT Gazette.

(54) Title: **Novel Therapeutic Agent for Cancer**

(57) Abstract:

Therapeutic agent for cancer, to be used concomitantly with anti-HER2 antibody, the active ingredient of which comprises amrubicin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

CLAIMS

1. A therapeutic agent for cancer, to be used concomitantly with anti-HER2 antibody, the active ingredient of which comprises amrubicin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. A therapeutic agent according to Claim 1, wherein the cancer is breast cancer, stomach cancer, renal cancer, salivary gland cancer, ovarian cancer, uterine cancer, or lung cancer.
3. A therapeutic agent according to Claim 1 or 2, wherein the cancer is cancer involving the high expression of HER2.
4. A therapeutic agent according to any of Claims 1 through 3, wherein the amrubicin or pharmaceutically acceptable thereof is given in a dose of 0.5 to 3.0 mg/kg/day when the anti-HER2 antibody is given in a dose of 0.1 to 4.5 mg/kg/day.
5. A therapeutic agent according to Claim 4, wherein the amrubicin or pharmaceutically acceptable thereof is given for 3 consecutive days every 3 weeks, and the anti-HER2 antibody is given every week.
6. A therapeutic agent according to any of Claims 1 through 3, wherein the amrubicin or pharmaceutically acceptable thereof is given in a dose of 1.5 to 9.0 mg/kg/day when the anti-HER2 antibody is given in a dose of 0.1 to 4.5 mg/kg/day.
7. A therapeutic agent according to Claim 6, wherein the amrubicin or pharmaceutically acceptable thereof is given every 3 weeks, and the anti-HER2 antibody is given every week.
8. A therapeutic agent according to any of Claims 1 through 7, characterized in that the dose ratio between the amrubicin or pharmaceutically acceptable thereof and anti-HER2 antibody is 2:1 to 8:1 in Week 1 at the start of the administration of both.
9. The use of amrubicin or pharmaceutically acceptable thereof for the preparation of a cancer therapeutic agent to be given concomitantly with anti-HER2 antibody.
10. Use according to Claim 9, wherein the cancer is breast cancer, stomach cancer, renal cancer, salivary gland cancer, ovarian cancer, uterine cancer, or lung cancer.

11. Use according to Claim 9 or 10, wherein the cancer is cancer involving the high expression of HER2.

12. Use according to any of Claims 9 through 11, wherein the amrubicin or pharmaceutically acceptable thereof is given in a dose of 0.5 to 3.0 mg/kg/day when the anti-HER2 antibody is given in a dose of 0.1 to 4.5 mg/kg/day.

13. Use according to Claim 12, wherein the amrubicin or pharmaceutically acceptable thereof is given for 3 consecutive days every 3 weeks, and the anti-HER2 antibody is given every week.

14. Use according to any of Claims 9 through 11, wherein the amrubicin or pharmaceutically acceptable thereof is given in a dose of 1.5 to 9.0 mg/kg/day when the anti-HER2 antibody is given in a dose of 0.1 to 4.5 mg/kg/day.

15. Use according to Claim 14, wherein the amrubicin or pharmaceutically acceptable thereof is given every 3 weeks, and the anti-HER2 antibody is given every week.

16. Use according to any of Claims 9 through 15, characterized in that the dose ratio between the amrubicin or pharmaceutically acceptable thereof and anti-HER2 antibody is 2:1 to 8:1 in Week 1 at the start of the administration of both.

17. A therapeutic method for cancer, characterized by the concomitant use of an effective amount of anti-HER2 antibody and an effective amount of amrubicin or pharmaceutically acceptable thereof.

18. A therapeutic method for cancer according to Claim 17, wherein the cancer is breast cancer, stomach cancer, renal cancer, salivary gland cancer, ovarian cancer, uterine cancer, or lung cancer.

19. A therapeutic method for cancer according to Claim 17 or 18, wherein the cancer is cancer involving the high expression of HER2.

20. A therapeutic method according to any of Claims 17 through 19, wherein the amrubicin or pharmaceutically acceptable thereof is given in a dose of 0.5 to 3.0 mg/kg/day when the anti-HER2 antibody is given in a dose of 0.1 to 4.5 mg/kg/day.

21. A therapeutic method according to Claim 20, wherein the amrubicin or pharmaceutically acceptable thereof is given for 3 consecutive days every 3 weeks, and the anti-HER2 antibody is given every week.

22. A therapeutic method according to any of Claims 17 through 19, wherein the amrubicin or pharmaceutically acceptable thereof is given in a dose of 1.5 to 9.0 mg/kg/day when the anti-HER2 antibody is given in a dose of 0.1 to 4.5 mg/kg/day.

23. A therapeutic method according to Claim 22, wherein the amrubicin or pharmaceutically acceptable thereof is given every 3 weeks, and the anti-HER2 antibody is given every week.

24. A therapeutic method according to any of Claims 17 through 23, characterized in that the dose ratio between the amrubicin or pharmaceutically acceptable thereof and anti-HER2 antibody is 2:1 to 8:1 in Week 1 at the start of the administration of both.

25. A kit for the treatment of cancer, comprising a first composition comprising amrubicin or pharmaceutically acceptable thereof, and a second composition comprising anti-HER2 antibody.

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 2 月 7 日 (07.02.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/09754 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 39/395, (74) 代理人: 中村敏夫(NAKAMURA, Toshio); 〒554-0022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka (JP).
A61P 35/00 // (A61K 39/395, 31/704)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/06467
- (22) 国際出願日: 2001 年 7 月 26 日 (26.07.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-228239 2000 年 7 月 28 日 (28.07.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町二丁目2-8 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 野口俊弘 (NOGUCHI, Toshihiro) [JP/JP]; 〒567-0833 大阪府茨木市学園町5-4-608 Osaka (JP). 馬場朱美 (BABA, Akemi) [JP/JP]; 〒561-0802 大阪府豊中市曽根東町2-10-3-351 Osaka (JP). 花田充治 (HANADA, Mitsuharu) [JP/JP]; 〒569-0857 大阪府高槻市玉川1-9-1-211 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL REMEDIES FOR CANCER

(54) 発明の名称: 癌疾患治療剤

(57) Abstract: Remedies for the combined use together with anti-HER2 antibody which contain as the active ingredient amrubicin or pharmaceutically acceptable salts thereof.

(57) 要約:

アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を有効成分とする、抗HER2抗体との併用療法用癌疾患治療剤。

WO 02/09754 A1

明 細 書

癌疾患治療剤

技術分野

- 5 本発明は、アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を有効成分とする、抗HER2抗体との併用療法用癌疾患治療剤に関する。

背景技術

- 10 アンスラサイクリン系化合物であるアムルビシン（（+）-（7S，9S）-9-アセチル-9-アミノ-7-〔（2-デオキシ-β-D-エリスローペン
ピラノシル）オキシ]-7，8，9，10-テトラヒドロ-6，11-ジヒドロ
キシ-5，12-ナフタセンジオン）は、既存のアンスラサイクリン系化合物で
あるドキソルビシンやダウノルビシンと比較して、副作用の少ない抗ガン剤とし
て知られている（特公平3-5397号）。

- 15 アムルビシンの特徴は、生体内で容易に還元されて得られる代謝体（アムルビ
シノール：アンスラサイクリン骨格の13位の水酸化体）が、アムルビシンより
抗ガン活性が強いことである。一方、ドキソルビシンやダウノルビシンではその
ようなことはない（Cancer Chemother. Pharmacol.，30，51-57(1992)）。また、
アムルビシンの心毒性は、ウサギ慢性実験モデルにおいてドキソルビシンよりも
はるかに弱いものであった（Invest. New Drug，15，219-225，(1997)）。

- 20 アンスラサイクリン系制癌剤は構造は類似しているが、以下のようにその適応症や
作用機序などが異なることが知られている。

- ダウノルビシンおよびイダルビシンは白血病に対する効能はあるが、固形癌に対す
る効能が無い。ドキソルビシン、エピルビシン、ピラルビシンおよびアクリルビシン
は固形癌に対する効能を有している（日本医薬品集第23版2000、薬業時報社）。ダウ
25 ノルビシンやドキソルビシンはDNA合成とRNA合成を同程度に阻害するが、アクリルビ
シンやマルセロマイシンではDNA合成よりRNA合成を強く阻害し、抗腫瘍効果の発現機

序が全く異なっている (JJSH 27, 1087-1110, (1991))。ダウノルビシン、ドキソルビシンは13位ケトンが還元されると細胞増殖抑制作用が減弱するが、イダルビシンでは還元体も同程度の作用を示す (Cancer Chemother. Pharmacol. 30, 51-57, (1992))。一方アムルビシンでは還元体の方が強い作用を示す (Jpn. J. cancer Res. 89, 1067-1073, (1998))。ドキソルビシンの静脈内投与では腫瘍選択性が得られないが、アムルビシンの静脈内投与では腫瘍選択性が得られることがマウス実験系で見出されている (Jpn. J. Cancer Res. 89, 1061-1066, (1998))。ドキソルビシンのインターカレーション活性はアムルビシンおよびアムルビシノールの約10倍強い活性である (Jpn. J. Cancer Res. 89, 1229-1238, (1998))。ドキソルビシンやダウノルビシンは細胞核に多く分布するが、アムルビシンやイダルビシンは細胞質に多く分布する (Ann. Haematol. 69, S13-S17, (1994), Jpn. J. Cancer Res. 89, 1229-1238, (1998), Urol. Res. 25, 125-130, (1997))。アムルビシンやアムルビシノールでは細胞の増殖を50%抑制する濃度でTopoisomerase IIを介したCleavable Complexを十分に安定化させるが、ドキソルビシンでは細胞増殖を50%抑制する濃度ではCleavable Complexを安定化させない (Jpn. J. Cancer Res. 89, 1229-1238, (1998))。

このように、同じアンスラサイクリン系化合物でも、その作用機序は大きく異なり、適応症も異なっている。その中でもドキソルビシンとアムルビシン、アムルビシノールとは、化学構造的には非常に近いものではあるが、抗ガン作用の作用機序は大きく異なっている。

最近になり、アンスラサイクリン系化合物であるドキソルビシンとハーセプチンTMとの併用による抗ガン作用の報告があり、in vitro実験においてドキソルビシンとハーセプチンTMとの併用により相加的な効果を示すことが認められている (M. Pegram et al., Oncogene, 18, 2241-2251 (1999))。しかし、ドキソルビシンとハーセプチンTMを併用すると、臨床では心毒性が高頻度で現れることも報告されている (Genentech社インターネットホームページ) ため、併用治療は必ずしも有効なものとは見なされなかった。ハーセプチンTMとは、ヒト上皮細胞成長因子受容体2タンパク

質(human epidermal growth factor receptor 2 protein、以下HER2)の抗体の一つであり、乳癌の治療剤として用いられている。

発明の開示

本発明の目的は、アムルビシンまたはその薬学上許容される塩と抗HER2抗体
5 (例えば、ハーセプチンTM)を併用することによる、癌疾患治療剤を提供することである。

本発明者は、アムルビシンの抗ガン作用の向上を目指して、種々の薬剤との併用効果の検討を行ってきたが、ハーセプチンTMとの併用を行うことにより、所期の目的を達することができた。即ち、アムルビシンとハーセプチンTMとを併用することにより、癌細胞株に対する相乗的な効果と共に心毒性に対する影響が少ないことを見出し、本発明を完成した。本発明とドキソルビシンのハーセプチンTM併用療法を比較
10 すると前述のように、ドキソルビシンについては相加的な効果しか認められていないが、本発明については相乗的な効果が認められている。また、ドキソルビシンはハーセプチンTMとの併用により高頻度で心毒性が認められ、臨床への適用は困難である
15 が、本発明については心毒性に対する影響が少なく、新しい癌疾患治療剤として期待される。本発明とドキソルビシンとのこれらの効果の相違は、アムルビシンとドキソルビシンとの作用機序の相違が反映しているものと考えられる。

本発明の要旨は、以下のとおりである。

(1) アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を有効成分とする、抗HER2
20 抗体との併用療法用癌疾患治療剤。

(2) 癌疾患が、乳癌、胃癌、腎癌、唾液腺癌、卵巣癌、子宮体癌または肺癌である上記(1)記載の治療剤。

(3) 癌疾患が、HER2高発現の癌疾患である上記(1)または(2)記載の治療剤。

25 (4) 抗HER2抗体を0.1～4.5mg/kg/日投与する場合に、アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を0.5～3.0mg/kg/日投与するための、

上記（１）～（３）いずれかに記載の治療剤。

（５）アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を３週間毎に３日間連日投与し、抗HER2抗体を１週間毎に投与するための、上記（４）記載の治療剤。

（６）抗HER2抗体を $0.1 \sim 4.5 \text{ mg/kg}$ ／日投与する場合に、アムルビシン
5 シンまたはその薬学上許容される塩を $1.5 \sim 9.0 \text{ mg/kg}$ ／日投与するための、
上記（１）～（３）いずれかに記載の治療剤。

（７）アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を３週間毎に投与し、抗HER2抗体を１週間毎に投与するための、上記（６）記載の治療剤。

（８）アムルビシンまたはその薬学上許容される塩と抗HER2抗体の用量比が、両
10 者の投与開始１週間で $2:1 \sim 8:1$ であることを特徴とする、上記（１）～（７）
いずれかに記載の治療剤。

（９）抗HER2抗体と併用投与される癌疾患治療剤の製造のための、アムルビシンまたはその薬学上許容される塩の使用。

（１０）癌疾患が、乳癌、胃癌、腎癌、唾液腺癌、卵巣癌、子宮体癌または肺癌であ
15 る上記（９）記載の使用。

（１１）癌疾患が、HER2高発現の癌疾患である上記（９）または（１０）記載の使用。

（１２）抗HER2抗体を $0.1 \sim 4.5 \text{ mg/kg}$ ／日投与する場合に、アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を $0.5 \sim 3.0 \text{ mg/kg}$ ／日投与するための
20 、上記（９）～（１１）いずれかに記載の使用。

（１３）アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を３週間毎に３日間連日投与し、抗HER2抗体を１週間毎に投与するための、上記（１２）記載の使用。

（１４）抗HER2抗体を $0.1 \sim 4.5 \text{ mg/kg}$ ／日投与する場合に、アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を $1.5 \sim 9.0 \text{ mg/kg}$ ／日投与するための
25 、上記（９）～（１１）いずれかに記載の使用。

（１５）アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を３週間毎に投与し、抗HER

2抗体を1週間毎に投与するための、上記(14)記載の使用。

(16) アムルビシンまたはその薬学上許容される塩と抗HER2抗体の用量比が、両者の投与開始1週間で2:1~8:1であることを特徴とする、上記(9)~(15) いずれかに記載の使用。

5 (17) 有効量の抗HER2抗体と有効量のアムルビシンまたはその薬学上許容される塩を併用することを特徴とする、癌疾患の治療方法。

(18) 癌疾患が、乳癌、胃癌、腎癌、唾液腺癌、卵巣癌、子宮体癌または肺癌である上記(17)記載の治療方法。

10 (19) 癌疾患が、HER2高発現の癌疾患である上記(17)または(18)記載の治療方法。

(20) 抗HER2抗体を0.1~4.5mg/kg/日投与し、アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を0.5~3.0mg/kg/日投与することを特徴とする、上記(17)~(19) いずれかに記載の治療方法。

15 (21) アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を3週間毎に3日間連日投与し、抗HER2抗体を1週間毎に投与することからなる、上記(20)記載の治療方法。

(22) 抗HER2抗体を0.1~4.5mg/kg/日投与し、アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を1.5~9.0mg/kg/日投与することを特徴とする、上記(17)~(19) いずれかに記載の治療方法。

20 (23) アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を3週間毎に投与し、抗HER2抗体を1週間毎に投与することからなる、上記(22)記載の治療方法。

(24) アムルビシンまたはその薬学上許容される塩と抗HER2抗体の用量比が、両者の投与開始1週間で2:1~8:1であることを特徴とする、上記(17)~(23) いずれかに記載の治療方法。

25 (25) アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を含む第1の組成物、および抗HER2抗体を含む第2の組成物からなる、癌疾患治療用のキット、

(26) 抗HER2抗体としてハーセプチンを使用する、上記(1)～(25)記載のいずれかに記載の治療剤、使用、方法、キット等。

5 本発明の癌疾患治療剤は、有効量のアムルビシン、アムルビシノールまたはその薬学上許容される塩を有効成分とし、有効量の抗HER2抗体と併用されるものである。

アムルビシン、アムルビシノールまたはその薬学上許容される塩を有効成分とする本発明の癌疾患治療剤は、抗HER2抗体と併用することによって、抗HER2抗体の癌の治療効果を増強することができる。

10 アムルビシン、アムルビシノールの薬学上許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。塩基
15 付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられる。

20 抗HER2抗体とは、HER2(ヒト上皮細胞成長因子受容体2タンパク質(human epidermal growth factor receptor 2 protein))に対する抗体を意味し、HER2を高発現している癌細胞の増殖を抑制する機能を有する。本抗体には、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、擬人化抗体等が含まれ、公知の方法に従って製造することができる。例えば、抗HER2モノクローナル抗体は、WO89/06692に記載の方法にしたがって製造することができる。また、擬人化抗HER2
25 抗体は、WO94/04679に記載の方法にしたがって製造することができる。抗HER2抗体の好ましい例としては、擬人化抗体が挙げられ、具体的には、トラツズ

マブ (Trastuzumab、ハーセプチンTM、Genentech社) が挙げられる。

本発明の癌疾患治療剤の治療対象となる癌は、特に制限されないが、HER2を高発現している癌が好ましい。例えば、乳癌、胃癌、腎癌、唾液腺癌、卵巣癌、子宮体癌および肺癌等が挙げられ、特に、乳癌が好ましい治療対象である。

- 5 癌患者に対して、アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を先に投与すること、抗HER2抗体を先に投与すること、あるいは両者を同時に投与することもできる。両者を同時に投与しない場合の両者の投与の間隔は適宜決めることができる。

- 10 本発明によれば、アムルビシンと抗HER2抗体の併用により相乗効果が認められることから、アムルビシンまたはその薬学上許容される塩と抗HER2抗体の通常の用量よりも低用量にて、癌の治療効果を得ることができる。それ故、本発明により、アムルビシンまたはその薬学上許容される塩と抗HER2抗体の用量を高くすることに起因する副作用を最小限にすることができる。

- 15 本発明におけるアムルビシンまたはその薬学上許容される塩は、通常、非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、膀胱内、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。好ましくは、静脈内投与を挙げることができる。また、経口投与に用いることもでき、経口投与のための形体としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、シロップ剤または懸濁剤などが挙げられる。

- 20 本発明におけるアムルビシンまたはその薬学上許容される塩の投与量、投与回数は、患者の症状、年齢、体重、投与形態、併用される抗HER2抗体の投与量、投与回数等によって異なる。注射剤として投与する場合には、通常は成人に対し1日あたり約10mg～約1000mgの範囲、好ましくは約30mg～約500mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。経口投与する場合
25 には、通常は成人に対し1日あたり約100mg～約3000mgの範囲、好ましくは約300mg～約1500mgの範囲を1回または数回に分けて投与する

ことができる。さらに、約1日～約30日の間隔を設けて投与を繰り返すことができる。

本発明における抗HER2抗体は、通常、可能ならば標的癌細胞部位に、または静脈内投与により、非経口的に投与される。静脈内投与の場合、好ましくは、約3
5 0分～約90分かけて静脈内インフュージョンされる。非経口投与のために、抗HER2抗体を薬学上許容される非経口用の賦形剤と一緒に、注射用投与剤形（溶液、懸濁液、エマルション）に製剤化する。このような賦形剤は、本質的に無毒であって、非治療的なものである。そのような賦形剤として、水、生理食塩水、リンゲル液、デキストロース溶液、および5%ヒト血清アルブミンを挙げるることができる。不揮発性
10 油およびオレイン酸エチル等の非水性賦形剤も使用することができる。賦形剤は、等張性および化学的安定性を増加するための物質、例えば、緩衝剤、安定剤を含有することができる。

本発明における抗HER2抗体の投与量、投与回数は、患者の症状、年齢、体重、投与形態、併用されるアムルビシンの投与量、投与回数等によって異なるが、通
15 常は成人に対し1日あたり約5mg～約1000mgの範囲、好ましくは約10mg～約300mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。さらに、約5日～約10日の間隔を設けて投与を繰り返すことができる。

本発明の癌抑制効果を示すための好ましい態様を説明する。例えば、塩酸アムルビシンとハーセプチンTMとの併用による用量比は、2：1～8：1の範囲が好ましい
20 。これは、実施例1に示されるように、アムルビシンは生体内で容易に、活性代謝体であるアムルビシノールに変換されるので、アムルビシノールとハーセプチンTMの*in vitro*併用で相乗効果を示した濃度比2：1～8：1が、塩酸アムルビシンとハーセプチンTMの用量比を反映すると考えられる。

癌患者を治療する場合にも、同様に、塩酸アムルビシンとハーセプチンTMの投与
25 開始1週間あたりの用量比として、2：1～8：1の範囲が好ましい。

塩酸アムルビシンは、約1.5～約9.0mg/kgの用量で単回投与、または約

0.5～約3.0 mg/kgの用量で3日間連日投与され、3週間間隔で投与を繰り返す。投与経路は静脈内投与が好ましい。ハーセプチンTMは、約0.1～約4.5 mg/kgの用量範囲で静脈内投与され、1週間毎に投与される。

5 塩酸アムルビシンとハーセプチンTMの投与は、3週間で1サイクルとする。各サイクルにおける投与開始は同日が好ましい。すなわち、塩酸アムルビシンを3日間連日投与する場合には、各サイクルの第1、2、3日目に塩酸アムルビシンを、第1、8、15日目にハーセプチンTMを投与することが好ましい。

本発明には、(a) 活性成分としてアムルビシンまたはその薬学上許容される塩を含む第1の組成物、および(b) 活性成分として抗HER2抗体を含む第2の組成物からなる、癌疾患の併用治療のためのキットも含有される。

15 塩酸アムルビシンとハーセプチンTMとの併用において心毒性に対する影響が少ないことは、ハーセプチンTMが反応するサルを用いた試験で確認できる。すなわち、塩酸ドキソルビシンとハーセプチンTMとを静脈内投与すると心毒性が強く現れるが、同じ条件において、2倍量の塩酸アムルビシンを投与してもアカゲザルが心毒性を示さないことから確認できる。塩酸ドキソルビシンの2倍量の塩酸アムルビシンを投与するのは、両者の治療用量に基づく。

実施例

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

[実験手法]

In vitro 併用効果評価方法

25 ヒト乳癌細胞を用いて、塩酸アムルビシン、塩酸アムルビシノールおよび塩酸ドキソルビシンとハーセプチンTMのin vitroにおける併用効果を調べた。併用効果は、ペグラン等の方法により、Combination index (CI) を算出することにより評価した(M. Pegram et al., Oncogene, 18, 2241-2251(1999))。

アムルビシノールは、アムルビシンの活性代謝体であるため、被験物質に加えた。アムルビシノールは、文献記載の方法 (Ishizumi et al., J. Org. Chem., 52, 4 477-4485(1987)) によって製造することができる。

ヒト乳癌細胞株BT-474 (HER2を高発現している細胞株) をATCC (American Type Culture Collection) より入手した。D-MEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) 培地とF-12 (Nutrient Mixture F-12) 培地とを同量含む培地であって、さらに2.5mM L-グルタミン、10%ウシ胎児血清 (FCS)、および2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ アムホテリシンBを含有する培地にて、ヒト乳癌細胞株BT-474を継代培養した。培養は、37°C、5%CO₂にてインキュベータ中で実施した。以後の実験にも本培地を用いた。

被験物質は以下のように調製した。

ハーセプチンTMを添付されていた溶解液にて溶解して21mg/mlの保存液を調製した。その後、培地で2倍段階希釈して用いた。

塩酸アムルビシンおよび塩酸アムルビシノールは、使用時に1mg/mlになるように蒸留水で溶解し、濾過滅菌後、培地で2倍段階希釈して用いた。

塩酸ドキソルビシンは、協和醗酵より入手した。10mgバイアルに滅菌水5mlを添加して2mg/mlの液を調製し、使用した。

継代中のヒト乳癌細胞BT-474をトリプシン処理し、培地に懸濁後、96ウェルプレートに播種した。播種濃度は、 $1 \times 10^4 \text{ cells}/0.1 \text{ ml/well}$ とした。播種後、37°C、5%CO₂にてインキュベータ中で一晚培養した (Day 0)。

単剤評価群には被験物質希釈液0.05ml/wellと培地0.05ml/wellとを添加し、併用評価群には被験物質希釈液0.05ml/wellとハーセプチンTM希釈液0.05ml/wellを添加した (Day 1)。各薬剤の終濃度は塩酸アムルビシンでは0.0625~16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、塩酸アムルビシノールでは0.00625~1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、塩酸ドキソルビシンでは0.00625~1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$

g/ml、ハーセプチンTMでは0.000781~0.4 μg/mlとした。薬剤
処理群はn=3、非処理(対照)群はn=6で行った。

Day 4まで、37℃、5%CO₂にてインキュベータ中で培養した。

Day 4に、各ウェルに0.02mlのWST溶液(リン酸緩衝液(PBS)に、1.
5 3mg/ml WST-1 (2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfop
henyl)-2H-tetrazolium, sodium salt) および0.14mg/ml 1-Metho
x y PMS (1-Methoxy-5-methylphenazinium methylsulfate) を含有する溶液)
を添加した。その後、2~4時間、37℃、5%CO₂にてインキュベータ中で培養
し、MICROPLATE READER Model 3550-UV(Biorad社)で吸光度を測定し、生細胞数を測
10 定した。

ある増殖抑制率(fa)を得るために必要とされる塩酸アムルピシン、塩酸アムル
ピシノール、塩酸ドキソルピシンおよびハーセプチンTMの濃度Dを式①より求めた
。単剤での濃度をDf₁、Df₂および併用時での濃度をD₁、D₂とし、式②よりCom
bination index (CI) を算出した(M. Pegram et al., Oncogene, 18, 2241-2251(1
15 999))。

$$fa = 1 - f$$

$$D = D_m \times \{ fa / (1 - fa) \}^{1/m} \dots \textcircled{1}$$

$$CI = D_1 / Df_1 + D_2 / Df_2 + (D_1 \times D_2) / (Df_1 \times Df_2) \dots \textcircled{2}$$

なお、f、D_m、mについては、以下のようにして算出する。

20 $f = (\text{各薬剤濃度での吸光度の平均値}) / (\text{薬剤濃度 } 0 \text{ mg/ml の吸光度の平均値})$

$$\text{吸光度} : A_{420} - A_{630}$$

薬剤濃度の常用対数に対し、(1/f)-1の常用対数をプロットし、最小2乗法で回帰
直線を引き、その傾きmとX切片を求めた。X切片の値がIC₅₀値(50%の細胞
増殖抑制に必要な薬剤の濃度)の常用対数を表す(上記のように、IC₅₀値をD_mと
25 表記し、塩酸アムルピシン、塩酸アムルピシノール、塩酸ドキソルピシンについては
添え字1、ハーセプチンTMについては添え字2で表わした。)。

上記のようにしてC Iと増殖抑制率f aを算出した。f aの値が、0.9の場合のC I値を求める。C I = 1の場合に相加効果、C I < 1で相乗効果、C I > 1で拮抗効果と判断される。

実施例 1

5 塩酸アムルビシノールと塩酸ドキソルビシンにおけるハーセプチン™の併用効果

上述の併用効果評価方法を用いて、塩酸アムルビシノールとハーセプチン™の用量比が2 : 1であり、同様に塩酸ドキソルビシンとハーセプチン™の用量比が2 : 1の場合の併用効果を測定した。f aの値が、0.9の場合のC I値を求めて、以下の表1に示す。

10 表 1

	C I 値	D ₁	D ₂	D f ₁	D f ₂
本発明 (塩酸アムルビシノール)	0.38	0.239	0.119	0.671	6.312
対照化合物 (塩酸ドキソルビシン)	0.92	0.373	0.187	0.434	6.312

D₁、D₂、D f₁、D f₂の単位は(μg/ml)である。

15 以上の結果より、本発明の塩酸アムルビシノール場合、ハーセプチン™との併用効果は、C I値が1.0よりかなり低い値を示すことから、相乗効果であることが明らかにされた。しかし、塩酸ドキソルビシンの場合には、C I値がほぼ1.0を示すことから相加効果であり、相乗効果とはいえない。このように、塩酸アムルビシノールと塩酸ドキソルビシンとでは、ハーセプチン™の併用効果が大きく相違することが示された。

実施例 2

20 塩酸アムルビシノールとハーセプチン™の用量比と併用効果

上記併用効果評価方法を用いて、塩酸アムルビシノールとハーセプチン™の用量比を変化させ、2 : 1 ~ 8 : 1までの範囲での併用効果の評価試験を行った。f aの値が、0.9の場合のC I値を求めて、結果を以下の表2に示す。

表 2

塩酸アムルビシノールとハーセプチンの用量比	C I 値	D ₁	D ₂	D f ₁	D f ₂
2 : 1	0.38	0.239	0.119	0.671	6.312
4 : 1	0.33	0.212	0.053	0.671	6.312
8 : 1	0.42	0.279	0.035	0.671	6.312

D₁、D₂、D f₁、D f₂の単位は(μg/ml)である。

- 5 以上の表 2 に示されるように、塩酸アムルビシノールとハーセプチン™の併用効果は、用量比が 2 : 1 ~ 8 : 1 の範囲で C I 値がいずれも 1.0 より低い値を示し、相乗的な併用効果を示すことが明らかにされた。

実施例 3

塩酸アムルビシンとハーセプチン™との併用効果

- 10 上記併用効果評価方法を用いて、塩酸アムルビシンとハーセプチン™の併用効果を評価した。塩酸アムルビシンとハーセプチン™の用量比は、40 : 1 で併用効果試験を行った。f_aの値が、0.9 の場合の C I 値を求めて、結果を以下の表 3 に示す。

表 3

	C I 値	D ₁	D ₂	D f ₁	D f ₂
本発明 (塩酸アムルビシン)	0.17	1.267	0.032	7.542	6.312

D₁、D₂、D f₁、D f₂の単位は(μg/ml)である。

- 15 以上の表 3 に示されるように、塩酸アムルビシンとハーセプチン™を併用した場合には、C I 値が 1.0 より低い値を示すことから、相乗的な併用効果を示すことが明らかにされた。

- 20 以上のように、ペグラン法による併用効果評価方法により、Combination index (C I) による併用効果の判定を行ったが、塩酸アムルビシンとハーセプチン™の併用、塩酸アムルビシノールとハーセプチン™との併用において顕著な相乗効果が認

められた。

実施例 4

サルを用いた心毒性試験

- 5 塩酸アムルビシンとハーセプチンTMとを併用した場合の心毒性に対する影響の有無をアカゲザルを用いた実験で評価する。すなわち、塩酸ドキソルビシンとハーセプチンTMとを静脈内投与し、心毒性が強く現れる以下の条件において、塩酸ドキソルビシンの代わりに、2倍量の塩酸アムルビシンを投与したアカゲザルの心毒性の有無を確認する。

- 10 アカゲザルの静脈内にドキソルビシンを2.92mg/kg (35mg/m²)の投与量で3週間間隔で7～8回投与し、投与開始後140～150日目に心臓の病理組織の観察で心筋細胞の空胞化が認められる (Toxicology, 13, 263-273, 1979, E.J.Gralla, et.al.)。また、ハーセプチンTMのヒトへの投与は、4mg/kg投与後、毎週2mg/kgのスケジュールが用いられる。

以上のことから、薬剤投与群を次のように設定する。

- 15 ① 薬剤非投与群
- ② 塩酸ドキソルビシン 2～4 mg/kg, iv, 8q3W
- ③ 塩酸ドキソルビシン 2～4 mg/kg, iv, 8q3W
- ハーセプチンTM 4mg/kg、その後毎週2mg/kg、iv、24回投与
- ④ 塩酸アムルビシン 4～8 mg/kg, iv, 8q3W
- 20 ⑤ 塩酸アムルビシン 4～8 mg/kg, iv, 8q3W
- ハーセプチンTM 4mg/kg、その後毎週2mg/kg、iv、24回投与

投与開始後140-150日目に解剖して、心臓の病理組織診断行う。心筋細胞の障害性の比較から、心毒性を評価する。

25 産業上の利用性

本発明により、癌患者を治療するために有用な癌の併用治療剤が提供される。

- より具体的には、塩酸アムルビシンとハーセプチンTMとの併用により、相乗的な抗ガン作用が実現できたことから、ハーセプチンTMとの併用により、塩酸アムルビシンの抗腫瘍治療効果を向上させることができる。更には、塩酸アムルビシンの効果を発揮しにくいような種類の癌細胞にも、ハーセプチンTMとの併用により、効果を発揮することができるようになった。また、逆に、相乗的な併用効果から、塩酸アムルビシンの投薬量を抑制することが可能になり、より副作用を軽減させた抗ガン治療が可能になったのである。
- 5

請 求 の 範 囲

1. アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を有効成分とする、抗HER2抗体との併用療法用癌疾患治療剤。
2. 癌疾患が、乳癌、胃癌、腎癌、唾液腺癌、卵巣癌、子宮体癌または肺癌である
- 5 請求項1記載の治療剤。
3. 癌疾患が、HER2高発現の癌疾患である請求項1または2記載の治療剤。
4. 抗HER2抗体を0.1～4.5mg/kg/日投与する場合に、アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を0.5～3.0mg/kg/日投与するための、請求項1～3のいずれか1項記載の治療剤。
- 10 5. アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を3週間毎に3日間連日投与し、抗HER2抗体を1週間毎に投与するための、請求項4記載の治療剤。
6. 抗HER2抗体を0.1～4.5mg/kg/日投与する場合に、アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を1.5～9.0mg/kg/日投与するための、請求項1～3のいずれか1項記載の治療剤。
- 15 7. アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を3週間毎に投与し、抗HER2抗体を1週間毎に投与するための、請求項6記載の治療剤。
8. アムルビシンまたはその薬学上許容される塩と抗HER2抗体の用量比が、両者の投与開始1週間で2:1～8:1であることを特徴とする、請求項1～7のいずれか1項記載の治療剤。
- 20 9. 抗HER2抗体と併用投与される癌疾患治療剤の製造のための、アムルビシンまたはその薬学上許容される塩の使用。
10. 癌疾患が、乳癌、胃癌、腎癌、唾液腺癌、卵巣癌、子宮体癌または肺癌である請求項9記載の使用。
11. 癌疾患が、HER2高発現の癌疾患である請求項9または10記載の使用。
- 25 12. 抗HER2抗体を0.1～4.5mg/kg/日投与する場合に、アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を0.5～3.0mg/kg/日投与するための、

請求項 9～11 のいずれか 1 項記載の使用。

13. アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を 3 週間毎に 3 日間連日投与し、抗HER2抗体を 1 週間毎に投与するための、請求項 12 記載の使用。

14. 抗HER2抗体を 0.1～4.5 mg/kg/日投与する場合に、アムルビシン
5 またはその薬学上許容される塩を 1.5～9.0 mg/kg/日投与するための、請求項 9～11 のいずれか 1 項記載の使用。

15. アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を 3 週間毎に投与し、抗HER2抗体を 1 週間毎に投与するための、請求項 14 記載の使用。

16. アムルビシンまたはその薬学上許容される塩と抗HER2抗体の用量比が、両
10 者の投与開始 1 週間で 2:1～8:1であることを特徴とする、請求項 9～15 のいずれか 1 項記載の使用。

17. 有効量の抗HER2抗体と有効量のアムルビシンまたはその薬学上許容される塩を併用することを特徴とする、癌疾患の治療方法。

18. 癌疾患が、乳癌、胃癌、腎癌、唾液腺癌、卵巣癌、子宮体癌または肺癌である
15 請求項 17 記載の治療方法。

19. 癌疾患が、HER2 高発現の癌疾患である請求項 17 または 18 記載の治療方法。

20. 抗HER2抗体を 0.1～4.5 mg/kg/日投与し、アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を 0.5～3.0 mg/kg/日投与することを特徴とする
20 、請求項 17～19 のいずれか 1 項記載の治療方法。

21. アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を 3 週間毎に 3 日間連日投与し、抗HER2抗体を 1 週間毎に投与することからなる、請求項 20 記載の治療方法。

22. 抗HER2抗体を 0.1～4.5 mg/kg/日投与し、アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を 1.5～9.0 mg/kg/日投与することを特徴とする
25 、請求項 17～19 のいずれか 1 項記載の治療方法。

23. アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を 3 週間毎に投与し、抗HER2

抗体を1週間毎に投与することからなる、請求項22記載の治療方法。

24. アムルビシンまたはその薬学上許容される塩と抗HER2抗体の用量比が、両者の投与開始1週間で2:1～8:1であることを特徴とする、請求項17～23のいずれか1項記載の治療方法。

- 5 25. アムルビシンまたはその薬学上許容される塩を含む第1の組成物、および抗HER2抗体を含む第2の組成物からなる、癌疾患治療用のキット。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06467

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K39/395, A61P35/00 // (A61K39/395, A61K31:704)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K39/00-39/44, A61K31/33-31/80

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2001
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2001	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	PEGRAM, M. et al., "Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers", Oncogene, April, 1999, Vol.18, No.13, pages 2241 to 2251	1,3-9, 11-16,25 2,10
Y A	PBERRY, C. M. et al., "Trastuzumab", BioDrugs, August, 1999, Vol.12, No.2, pages 129 to 135	1,3-9, 11-16,25 2,10
Y A	JP 03-005397 B2 (Sumitomo Pharmaceuticals Company, Limited), 25 January, 1991 (25.01.91), column 23, etc. (Family: none)	1,3-9, 11-16,25 2,10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 October, 2001 (16.10.01)Date of mailing of the international search report
30 October, 2001 (30.10.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06467

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17-24
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 17 to 24 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K39/395; A61P35/00
 //(A61K39/395; A61K31:704)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K39/00-39/44, A61K31/33-31/80

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2001年
 日本国実用新案登録公報 1996-2001年
 日本国登録実用新案公報 1994-2001年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	PEGRAM, M. et al. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. Oncogene, 4月. 1999, Vol. 18, No. 13, p. 2241-2251	1, 3-9, 11-16, 25 2, 10
Y A	PERRY, C. M. et al. Trastuzumab. BioDrugs, 8月. 1999, Vol. 12, No. 2, p. 129-135	1, 3-9, 11-16, 25 2, 10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 10. 01

国際調査報告の発送日

30.10.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号 100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

八原 由美子

4C

3039

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17-24 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲17-24は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	JP 03-005397 B2 (住友製薬株式会社) 25. 1月. 1991 (25. 01. 91), 第23欄等参照 (ファミリーなし)	1, 3-9, 11-16, 25 2, 10